



РАК ШЕЙКИ МАТКИ. ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА

1. Ё.Р.Рузibaева.
2. М.Т.Маматкулова.
3. А.С.Борецкая.

Received 20th Sep 2023,
Accepted 21st Oct 2023,
Online 22th Nov 2023

Abstract: В данной статье рассматриваются актуальные вопросы онкологии – роль табака в возникновении и развитии плоскоклеточного рака шейки матки. Представлены материалы, доказывающие влияние табакокурения, также пассивного курения в прогрессии плоскоклеточного рака на течение заболевания, на результаты различных видов лечения и прогноз, возможные пути профилактики.

Key words: рак шейки матки, вирус папилломы человека, табакокурение, никотин, прогрессирование заболевания.

- ¹ Ферганский Медицинский
Институт общественного здоровья,
Фергана.
- ² Ферганский Медицинский
Институт общественного здоровья,
Фергана.
- ³ Ферганский Медицинский
Институт общественного здоровья,
Фергана

INTRODUCTION

Рак шейки матки (РШМ) является широко распространенным заболеванием во всем мире и, по последним данным, занимает третье место среди всех злокачественных новообразований, поражающих женщин репродуктивного возраста. По последним данным, рак шейки матки занимает третье место среди всех злокачественных новообразований, поражающих женщин репродуктивного возраста. Ежегодно в мире регистрируется около 529 000 новых случаев РШМ.

В мире ежегодно регистрируется около 529 000 новых случаев РШМ и около 275

тыс. женщин умерли от этого заболевания В 2008 году в США было зарегистрировано 11 069 новых случаев РРМС и 275 тыс. женщин умерли от этого заболевания.

В США было выявлено 11 069 новых случаев и умерло от РРМС 3 869 человек [1]. Относительно низкая заболеваемость РРМС в США может быть объяснена развитой системой скрининга, предусматривающей раннюю диагностику с помощью мазка Папаниколау (РАР).

Необходимым условием возникновения предраковых изменений в шейке матки является наличие определенных вирусов папилломы человека (ВПЧ).

Наличие определенных вирусов папилломы человека (ВПЧ) является предпосылкой для возникновения предраковых изменений в шейке матки, а их последующая интеграция может привести к развитию рака.

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) при их последующей интеграции могут приводить к развитию рака. Примерно 9-13% населения Земли (около 630 млн. человек) инфицировано ВПЧ. Примерно 9-13% населения Земли (около 630 млн. человек) инфицировано ВПЧ [2-8].

На сегодняшний день идентифицировано более 100 типов ВПЧ, из которых 30-40 передаются половым путем. Из них 30-40 типов относятся к аногенитальным типам. Из них 15-20 типов характеризуются высоким риском канцерогенеза [9, 10]. К ним относятся 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 и 59 [11]; среди больных РРМС наиболее часто встречаются ВПЧ 16 (54%) и 18 (13%) типов [12]. Хотя наличие ВПЧ считается необходимым условием для развития рака у большинства инфицированных лиц, очевидно, что только ВПЧ является наиболее распространенным типом рака. Очевидно, что у большинства инфицированных повреждение, вызванное ВПЧ-инфекцией не является достаточным для развития неоплазии. Это позволяет предположить, что в канцерогенезе могут участвовать дополнительные факторы.

К факторам, влияющим на развитие онкогенной активности в интраэпителиальных клетках шейки матки, относятся курение, использование контрацептивов и многочисленные беременности. В последнее время роли курения уделяется особое внимание. В последнее время особое внимание уделяется роли курения в развитии простых или низкоразвитых диспластических изменений.

Курение трансформирует простую или низкоккачественную дисплазию шейки матки в более тяжелые формы. Однако большинство исследований, посвященных этой проблеме, носят описательный характер и не обладают достаточным доказательным потенциалом.

Авторы данной работы ставили своей целью отразить последние достижения в области первичной профилактики РШМ с помощью вакцинации и изучить роль дополнительных факторов риска в развитии этого заболевания. В частности, они установили, что никотин участвует в эпителиальных изменениях при РШМ.

В частности, будет обсуждаться способность никотина играть роль в трансформации интраэпителиальных изменений шейки матки в инвазивный плоскоклеточный рак.

ВПЧ и РШМ.

Молекулярно-генетические и иммунологические исследования дали убедительные доказательства вирусного происхождения РШМ. Обнаружение геномов ВПЧ в раке шейки матки и их клонирование позволило сделать вывод о том, что семейство ВПЧ имеет множество представителей. Клонирование генома ВПЧ в раке шейки матки позволило сделать вывод о существовании множества представителей этого вирусного семейства. Одним из первых публично заявленных К.У. Дженсен и А.Р. Дженсен одними из первых публично высказали свои

взгляды на механизм трансформации ВПЧ. Jensen и A.R. Shaw подкрепили свое суждение результатами крупного эпидемиологического исследования [13]. Они установили, что по крайней мере выявлено не менее 15-20 типов ВПЧ с высоким канцерогенным риском. Также были выявлены неканцерогенные типы ВПЧ 6, 11, 40, 42-44 и 54 типов. ВПЧ 11 наиболее часто ассоциируется с генитальными папилломами.

Последующие исследования в этом направлении показали, что инфицирование онкогенными типами ВПЧ является важнейшим иницирующим фактором развития онкогенных РШМ.

Инфицирование онкогенными типами ВПЧ является важнейшим иницирующим фактором развития РШМ. Исследование 923 женщин из 22 стран показало, что частота встречаемости ДНК ВПЧ при РШМ достигает 99,7% [14, 15].

99,7% [14, 15]. Таким образом, наличие онкогенных ВПЧ является предпосылкой для развития РШМ. К сожалению, большинство женщин не информированы о вирусной этиологии этого заболевания. Так, в ходе крупного бельгийского исследования, посвященного выявлению факторов риска развития РШМ, большинство из них в качестве основной причины называли генетические факторы, и только пять женщин (3,1%) указали на вирус ВПЧ [16].

Механизмы патогенеза РШМ

Развитие РРМС представляет собой непрерывный процесс, характеризующийся соответствующими изменениями цитологической и гистологической картины на каждой стадии.

Заболевание обусловлено инфицированием эпителия шейки матки, заболевание обычно передается половым путем.

ВПЧ может присутствовать у 10-15% молодого населения. После инфицирования в эпителии обнаруживаются полные копии вируса. Полная копия вируса находится в эписомах клетки-хозяина. Здесь вирус завершает свой жизненный цикл и во многих случаях наблюдается транзиторная инфекция, но это не вызывает значительных цитологических изменений. При неканцерогенных ВПЧ-инфекциях вирус исчезает в среднем за 6-9 месяцев и менее. Однако полностью вирус может вызывать низкосортные поражения сквамозного эпителия может вызывать повреждение сквамозного эпителия. Эти поврежденные клетки обнаруживаются с помощью ПАП-анализа и биопсии мазков эпителия шейки матки и классифицируются как интраэпителиальные поражения.

Они классифицируются как поражения.

Дисплазия (CIN1). На этой стадии риск последующего развития поражений или прогрессирования в более тяжелую дисплазию невелик. Однако, у некоторых пациентов собственная ДНК ВПЧ встраивается в геном клетки-хозяина, что приводит к дисплазии высокой степени. Встречается дисплазия высокой степени [17, 18].

Поражения, соответствующие дисплазии I степени (низкосортной)

Эквивалент дисплазии, включающей онкогенную ДНК ВПЧ.

Дисплазия высокого риска, соответствующая дисплазии I (низкой) степени и содержащая ДНК онкогенного ВПЧ, может прогрессировать до дисплазии средней степени (CIN2) и высокой степени (CIN3). Это может произойти, если не лечиться в течение 6-24 месяцев.

Это может произойти, если не лечиться в течение 6 месяцев CIN3 является последним предшественником CIN3 является предшественником рака, и, по некоторым данным, для развития рака требуется в среднем около 10 лет. В среднем требуется около 10 лет, с постепенным прогрессированием до II и прогрессирует до дисплазии III степени [19, 20]. Для возникновения и развития CIN3 необходима персистирующая ВПЧ-инфекция с высоким риском канцерогенеза.

Следует отметить, что в странах с высокой распространенностью РШМ основное внимание уделяется развитию CIN3. При высокой распространенности РШМ основным препятствием для раннего выявления заболевания является эффективная программа профилактического скрининга отсутствие эффективных программ профилактического скрининга.

Вакцина против ВПЧ

Проведены многочисленные исследования эффективности вакцин против ВПЧ.

Были проведены многочисленные исследования, направленные на определение эффективности вакцин в предотвращении развития ВПЧ-инфекции и, в конечном счете, возникновения РШМ.

Проведены многочисленные исследования по определению эффективности вакцин в профилактике ВПЧ-инфекции и, в конечном счете, возникновения РРМС. На сегодняшний день.

На сегодняшний день известны два типа вакцин: профилактические и лечебные. Роль профилактических вакцин заключается в предотвращении инфицирования вирусными частицами. Такие вакцины содержат содержат эпитопы, стимулирующие выработку антител в организме. Стимулируют выработку антител. Антитела Опосредуют гуморальный иммунный ответ иммунный ответ с помощью CD4+ клеток и комплексов гистосовместимости (МНС II). Примеры профилактических вакцин.

Примером профилактических вакцин являются VLP-вакцины. В этом случае терапевтической вакциной являются инфицированные вирусом клетки ВПЧ-положительной женщины.

В этом случае терапевтическая вакцина направлена на инфицированные вирусом клетки ВПЧ-положительной женщины. VLP-вакцины направлены на пораженные вирусом клетки ВПЧ-положительных женщин, приводят к генерации цитотоксических лимфоцитов.

Индуктируют иммунитет через CD8+ клетки и МНС.

I. Примерами терапевтических вакцин являются пептидные вакцины и вакцины на основе вирусных онкогенов Е6 и Е7, а также другие вакцины. Однако в настоящее время эффективных терапевтических вакцин не существует. Вакцины против вирусных онкогенов Е6 и Е7 в настоящее время не существуют. Результаты клинических испытаний профилактических вакцин подтверждают целесообразность применения профилактических вакцин.

Необходимость и потребность в его использовании.

Первое крупное рандомизированное двойное слепое исследование, проведенное Koutsky et al [22] [22], в котором 2392 случайно отобранные женщины получили три дозы плацебо или вакцины HPV-16 L1 VLP.

Было введено три дозы вакцины HPV-16 L1 VLP. Затем через определенные промежутки времени были взяты образцы и проанализированы на наличие ДНК ВПЧ-16.

В среднем через 17,4 месяца инфекция была выявлена в 3,8% случаев в группе плацебо. 3,8% в группе плацебо по сравнению со 100% в группе вакцинации.

В группе вакцинации этот показатель составил 100%.

В аналогичном рандомизированном исследовании с участием 1113 женщин бивалентная вакцина ВПЧ-16/18 предотвратила развитие вирусной инфекции у 91,6% и персистирующих вирусных инфекций была эффективна на 100% [23].

Табакокурение и его влияние на прогрессирование заболевания

Курение сигарет может ускорить прогрессирование РШМ.

У ВПЧ-положительных женщин, уже имеющих сквамозные поражения

Исследование 100 бразильских женщин с аномальными PAP-мазками показало, что CIN2 и CIN3 в большинстве случаев были связаны с наличием сквамозных поражений, ВПЧ и курением, которые ассоциируются с высоким риском канцерогенеза у пациенток.

Эти результаты свидетельствуют о синергическом эффекте табака и ВПЧ-инфекции.

Это было исследование типа "случай-контроль", включавшее 258 женщин, обнаружена корреляция между различными степенями дисплазии (CIN2/CIN3 и CIN1) и количеством выкуриваемых в день сигарет.

Результаты. ОР (относительный риск) развития CIN3 увеличился на 1,49 у женщин, выкуривающих менее 10 сигарет в день, и на 3,35 у женщин, выкуривающих более 10 сигарет в день.

У женщин, выкуривающих более 10 сигарет в день, т.е. иными словами, курение является кофактором канцерогенного прогрессирования. В контрольной группе K. McIntyre-Seltman et al. провели клиническое исследование на 5060 женщинах с аномальными PAP-мазками.

Клиническое исследование [28]. Авторы пришли к выводу, что канцерогенность.

ВПЧ-типа и низкосортной сквамозной интраэпителиальной при дисплазии интраэпителия низкой степени тяжести ОР для прогрессирования заболевания и перехода в CIN составил 3,2.

ОР для перехода в CIN3 составил 3,2. Таким образом.

Таким образом, можно предположить, что после инфицирования субтипы ВПЧ не выступают в качестве важного фактора прогрессирования заболевания.

Это означает, что он не может быть важным фактором прогрессирования. Фактор курения.

У курящих женщин гистологические изменения в эпителии шейки матки направлены на развитие рака, поскольку гораздо быстрее, чем у некурящих.

Другими словами, курение, вероятно, ускоряет процесс канцерогенеза.

Это означает, что отказ от курения важен для предотвращения дальнейшего прогрессирования заболевания.

По данным Szarewsky et al. отказ от курения может уменьшить степень дисплазии [29].

Влияние курения сигарет на эффективность и результаты лечения РШМ
лечения РШМ. Имеются следующие данные.

Курение сигарет влияет на исход лечения РШМ, причем имеются данные о том, что отказ от курения во время лечения почти вдвое увеличивает выживаемость. Первое в этой области исследование "случай-контроль".

В контролируемом исследовании, включавшем 1300 пациентов, Н. Kucera et al.

et al [30] были некурящие женщины с 5-летней выживаемостью у некурящих женщин с I и II стадиями РРМС составило 63,4% по сравнению с 53,9% у курящих. У некурящих женщин с III и IV стадиями заболевания пятилетняя выживаемость составила 33,9%. Пятилетняя выживаемость в первых двух группах составила 33,9%, в то время как у курящих - только 20,9%.

Однако в другом исследовании типа "случай-контроль" (n=91) не было обнаружено существенной разницы в 5-летней выживаемости между курящими и некурящими.

Не было обнаружено существенных различий между некурящими и S.-E.

Waggoner et al. S.E. Waggoner et al [32] изучали ассоциацию между курением и прогнозом при местнораспространенном РШМ у женщин, получавших химиорадиотерапию (лучевую терапию).

Связь между курением и прогнозом при местно-распространенном РРМС проверялась у женщин, получавших химиорадиотерапию (лучевая терапия плюс цисплатин или 5-фторурацил). В этом проспективном исследовании нелеченные пациентки со стадиями IIB, IIIB или IVA, не получавшие лечения, были классифицированы в соответствии со статусом курения, о котором они сами сообщили.

Пациенты были классифицированы в зависимости от статуса курения.

Статус курения определялся на основании лабораторных показателей котинина мочи. У курящих женщин стандартизированный балл риска для беспрогрессивной выживаемости рассчитывался по самоотчету.

Стандартизированный балл риска безрецидивной выживаемости, рассчитанный по собственным данным, составил 1,35.

У курильщиков, чей статус курения оценивался по уровню никотина в моче.

Соответствующие ОР составили 1,34. Показатели общей выживаемости как показал анализ Каплана-Мейера, составили 1,51 и 1,57 соответственно.

Как видно из анализа Kaplan-Meier, средняя выживаемость некурящих составила 15 месяцев.

Стандартизованный показатель составил 1,57, $p=0,04$. Учитывая глобальную распространенность курения.

Авторы делают вывод о том, что курение в общей женской популяции прогнозирует снижение выживаемости у пациентов с местнораспространенным РШМ, получающих химиорадиотерапию.

Заключение

Имеются убедительные доказательства того, что РШМ вызывается вирусом.

Вакцинация занимает особое место в первичной профилактике. Однако, хотя этот подход очень эффективен, требуется много времени, чтобы достичь желаемых пропорций в популяции.

Поэтому, помимо необходимости разработки биологических методов лечения РШМ, необходимо разрабатывать и другие методы лечения.

Было показано, что присутствие табачных канцерогенов в слизистой оболочке шейки матки способствует экспрессии табачных канцерогенов в слизистой оболочке шейки матки. Канцерогены табака в слизистой оболочке шейки матки способствуют экспрессии онкогенных вирусов. Экспрессия онкогенных вирусов в слизистой оболочке шейки матки повышает вероятность прогрессирования легкой формы CIN в инвазивный рак.

Вероятность развития инвазивного рака также повышается. Этот процесс прогрессирует быстрее у женщин, которые больше курят и курят в течение длительного времени.

К таким женщинам относятся курящие. Однако, это может происходить и у пассивных курильщиков. Пассивное курение имеет сходную картину с раком легкого. Поэтому профилактика РШМ является первоочередной задачей как для мужчин, так и для женщин. Важно распространять информацию о борьбе с курением как среди мужчин, так и среди женщин.

Литература.

1. Ferlay J., Shin H., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127(12):2893–917.
2. Aleksandrova I.N., Lyshchev A.A., Safronnikova N.R. et al. Papillomavirus infection in healthy women from St.Petersburg. *Vopr Onkol* 2000; 46(2):175–9.
3. Belinson J., Qiao Y.L., Pretorius R. et al. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001;83 (2):439–44. Erratum in: *Gynecol Oncol* 2002 ;84 (2):355.
4. Blumenthal P.D., Gaffikin L., Chirenje Z.M. et al. Adjunctive testing for cervical cancer in low resource settings with visual inspection, HPV, and the Pap smear. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72 (1):47–53.
5. Clavel C., Masure M., Bory J.P. et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001;84(12):1616–23.
6. Lazcano-Ponce E., Herrero R., Muñoz N. et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer* 2001 ;91(3):412–20.
7. Matos E., Loria D., Amestoy G.M. et al. Prevalence of human papillomavirus infection among women in Concordia, Argentina: a population-based study. *Sex Transmis Dis* 2003;30(8):593–9.
8. Sellors J.W., Maony J.B., Kaczorowski J. et al. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. Survey of HPV in Ontario Women (SHOW) Group. *CMAJ* 2000;163 (5):503–8.
9. Schiffman M., Castle P.E. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127 (8):930–4.
10. Wiley D.J., Douglas J., Beutner K. et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2002;35 (suppl 2):210–24.
11. Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjosé S. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348 (6):518–27.
12. Clifford G.M., Smith J.S., Aguado T., Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89(1):101–5.
13. Jansen K.U., Shaw A.R. Human papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer. *Annu Rev Med* 2004;55:319–31.

14. Clifford G.M., Smith J.S., Plummer M. et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88 (1):63–73.
15. Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 1999; 189 (1):1–3.
16. Baay M.F., Verhoeven V., Avonts D., Vermorken J.B. Risk factors for cervical cancer development: what do women think? *Sex Health*.2004;1(3):145–9.
17. Castle P.E., Wacholder S., Lorincz A.T. et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst* 2002;94 (18):1406–14.
18. Goodman A., Wilbur D.C. Case 32-2003: A 37 year-old woman with atypical squamous cells on a papanicolaou smear. *N Engl J Med*. 2003;349 (16):1555–64.
19. Bory J.P., Cucherousset J., Lorenzato M. et al. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer* 2002;102 (5):519–25.
20. Ho G.Y., Bierman R., Beardsley L. et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338 (7):423–8.
21. Nobbenhuis M.A., Helmerhorst T.J., van den Brule A.J. et al. Cytological regression, and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001 ;358 (9295):1782–3.
22. Koutsky L.A., Ault K.A., Wheeler C.M. et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347(21):1645–51.
23. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C. et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004 ;364(9447):1757–65.
24. McCann M.F., Irwin D.E., Walton L.A. et al. Nicotine and cotinine in the cervical mucus of smokers, passive smokers, and nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992;1(2):125–9.
25. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006;118(6):1481–95.
26. Roteli-Martins C.M., Panetta K., Alves Vam Siqueira S.A. et al. Nicotine and cotinine in the cervical mucus of smokers, passive smokers, and nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992;1(2):125–9.
27. Ho G.Y., Kadish A.S., Burk R.D. et al. HPV 16 and cigarette smoking as risk factors for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia. *Int J Cancer* 1998 ;78(3):281–5.
28. McIntyre-Seltman K., Castle P.E., Guido R. et al. ALTS Group. Smoking is a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(5):1165–70.
29. Szarewski A., Jarvis M.J., Sasieni P. et al. Effect of smoking cessation on cervical lesion size. *Lancet*.1996 ;348 (9028):682–3.

30. Kucera H., Enzelsberger H., Eppel W., Weghaupt K. The influence of nicotine abuse and diabetes mellitus on the results of primary irradiation in the treatment of carcinoma of the cervix. Cancer. .1987 ;60(1):1–4.
31. Fyles A., Voduc D., Syed A. et al. The effect of smoking on tumour oxygenation and treatment outcome in cervical cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2002;14(6):442–6.
32. Waggoner S.E., Darcy K.M., Fuhrman B. et al. Association between cigarette smoking and prognosis in locally advanced cervical carcinoma treated with chemoradiation: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. In press 2006.
34. Рузибоева Ёркиной Равшановна, Каримов Азизбек Равшанбекович //Факторы, предрасполагающие к развитию рака шейки матки среди женщин Ферганской области за период 2017-2021гг// Международный научно-практический журнал “Интернаука”. Вып №12 (235) 2022. 31-32 page
35. M.T.Mamatqulova, Y.R.Rosibayeva, S.T.Yulchieva, H.A.Rakhimova //Pregnancy During a Pandemic of Coronavirus Infektion Covid-19 Risks and Effects on the Unborn Child// 2023 International Conferense February 19-23, San Francisco, CA. record number #4222350

CENTRAL ASIAN
STUDIES